

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 5 : A61K 37/02, C07K 5/08, 5/06		A1	(11) International Publication Number: WO 92/21368 (43) International Publication Date: 10 December 1992 (10.12.92)
(21) International Application Number: PCT/US92/04653 (22) International Filing Date: 4 June 1992 (04.06.92) (30) Priority data: 711,530 6 June 1991 (06.06.91) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 711,530 (CON) 6 June 1991 (06.06.91) (71) Applicant (for all designated States except US): LIFE SCIENCES' TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 2001 Park Place, Suite 495, Birmingham, AL 35203 (US).		(72) Inventor; and (73) Inventor/Applicant (for US only): MAHNAZ KHALED, F. [US/US]; 6553 Quail Run Drive, Pelham, AL 35124 (US). (74) Agents: WARBURG, Richard, J. et al.; Lyon & Lyon, 611 West Sixth Street, 34th Floor, Los Angeles, CA 90017 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BG, BR, CA, CH (European patent), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GB (European patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU (European patent), MC (European patent), MG, MW, NL (European patent), NO, PL, RO, RU, SD, SE (European patent), US. Published With international search report.	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="font-size: 1.5em; margin: 0;">87103885</p> </div>			
(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR DISEASE TREATMENT			
(57) Abstract A composition and method for its use in treatment of an immune disorder in a mammal. The composition includes, in relative amounts, between 50 and 3000 mg of a purified compound selected from oxidized and unoxidized gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine, gamma-L-glutamyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine-glycine, and any other pharmaceutically active compound which directly enhances the level of gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine in a mammal, and any salt or ester of said compound, between 50 and 3000 mg purified L-glutamine, between 50 and 10,000 mg purified vitamin C, between 50 and 500 mg purified vitamin E, between 10 and 100 mg purified Beta-carotene, and between 1 and 25 mg purified vitamin B ₆ .			

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FI	Finland	MI	Mali
AU	Australia	FR	France	MN	Mongolia
BB	Barbados	GA	Gabon	MR	Mauritania
BE	Belgium	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NI	Netherlands
BG	Bulgaria	GR	Greece	NO	Norway
BJ	Benin	HU	Hungary	PL	Poland
BR	Brazil	IE	Ireland	RO	Romania
CA	Canada	IT	Italy	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Congo	KP	Democratic People's Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KR	Republic of Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	US	United States of America
DK	Denmark	MG	Madagascar		
ES	Spain				

DESCRIPTIONComposition and Method for Disease TreatmentBackground of the Invention

This invention relates to nutritional supplements.

The human diet is the subject of many standard texts. Such a diet may include use of dietary supplements, e.g., in the form of pills or liquids, which may include one or more vitamins, minerals, and essential or non-essential amino acids. In addition, it is common for people to alter their diet to change their input of fats or lipids, proteins, and carbohydrates.

It is recognized that the diet of a person may have some affect on their health. For example, Corman, 69 Med. Clin. North Am., 759, 1985 describes the influence of specific nutrients on specific immune mechanisms; Huang et al., 34 Clin. Chem. 1957, 1987 describe malnutrition in persons infected with the virus HIV, manifested by deficiency in several essential nutrients; Herzlich et al., 33 Am. J. Hematol 177, 1990 describe the effect of treatment of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS, caused by HIV infection) with 3'-azido-3' deoxythymidine (AZT), including the depletion of folic acid and vitamin B₁₂, and is unclear "whether the benefit [of folate or vitamin B₁₂ supplementation] exceeds the risks..." Moseson et al., 2 J. Acquired Immune Deficiency Symptoms, 235, 1989 state that "recommendations for dietary supplementation in HIV-infected individuals are premature and possibly hazardous;" and Roederer et al., 87 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 4884, 1990, suggest N-acetyl-L-cysteine as "a possible therapeutic agent in AIDS."

Glutathione and related compounds are suggested as therapeutic agents by Tognella et al., U.S. Patent 4,871,528, (to treat tumors); Pilotto et al., U.S. Patent 4,761,399 (to treat pathologic syndromes); Kitahara et al., U.S. Patent 4,927,808 to treat necrosis and a

SUBSTITUTE SHEET

multitude of related diseases); Asano et al., U.S. Patent 4,968,671 (to treat ischemic heart disease); and Naylor, U.S. Patent 4,466,978 (to lower bodyweight). Reduced glutathione is a free radical scavenger in cells which is usually recycled in vivo from oxidized glutathione with the help of nutrients such as vitamins C, and E, BETA-carotene, selenium, and chromium. Some dipeptides, including N-acetyl cysteine are capable of increasing glutathione levels in the plasma (Pilotto et al., supra and Kitahara et al., supra).

Summary of the Invention

Applicant has discovered that a nutrient composition can be used as an adjunct to therapeutic drugs in treatment of diseases affecting the immune system, as well as in other diseases or injured states. Without being bound to any theory, applicant believes that provision of the nutrients within this nutrient composition aids in increasing the amount of replication of the causative organism of the disease, and thus enhances the effect of drugs which exert maximum effectiveness on growing organisms. In addition, such nutrients increase the health of a patient to which they are administered. Thus, the nutrient composition and any standard drug treatment act synergistically to increase the quality of life, and life expectancy of a patient.

Applicant has recognized that the body's immune system can be compromised because of poor dietary habits or starvation, various environmental stresses that include physical, psychological, infection, trauma, ischemia, radiation, chemical exposure, cigarette, alcohol or narcotic substance abuse, and the toxic effect of one or more therapeutic drugs. A paradigm of such stress is found in AIDS, which appears to involve several nutritional aberrations. HIV is a T-cell lymphotropic retrovirus that severely infects T-helper cells, and causes severe malnutrition. Such malnutrition increases the susceptibility

SUBSTITUTE SHEET

of the patient to opportunistic diseases that form the basis of AIDS or AIDS related complex (ARC). Among the deficient nutrients in AIDS patients, or in HIV-infected patients, are anti-oxidants such as vitamins A, C, and E,
5 and glutathione (gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine).

Applicant proposes that the above-described immune disorders which are caused by a virus and/or bacterium can be treated by using antiviral and/or antibacterial pharmaceutical agents (generically called antiorganism agents),
10 together with a nutritional supplement which both bolsters the immune competence of the patient, and reduces the toxicity of the antiorganism agent. The nutritional supplement accelerates replication of the causative virus or bacterium, and creates an ideal condition for the anti-
15 organism agent to exert its maximum effectiveness in killing or injuring the organism. A specific composition of this mixture of nutrients is provided in Table 1 where the appropriate relative ranges of each nutrient in the mixture is noted. These ranges reflect the variation in
20 individual patient requirements. Such requirements will depend on body weight, age, sex, and the type of disease to be treated. In general, this range is ideal for provision within a capsule, pill, or liquid tonic for oral administration to a 70 kg human.

SUBSTITUTE SHEET

a mammal. This composition comprises, consists, or consists essentially of the amounts shown in Table 1 of a purified compound selected from oxidized and unoxidized gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine, gamma-L-glutamyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteinylglycine, and any other pharmaceutically active compound which directly enhances the level of gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine in a mammal, and any salt or ester of said compound, purified L-glutamine, purified vitamin C, purified vitamin E, purified Beta-carotene and purified vitamin B₆. Generally, such a composition is provided within any pharmaceutically-acceptable buffer.

In preferred embodiments the composition is provided with one or more (preferably all) of the following purified components in an amount shown in Table 1: L-arginine, chromium, folic acid, iron, magnesium, selenium, pantothenic acid, riboflavin, thiamine, vitamin A, vitamin B₁₂, and zinc.

By "purified" is meant that the compound or specific component is provided in a form acceptable by the United States Food and Drug Administration for administration to an animal or human patient. The term is meant to exclude provision of the specific component as part of an animal or plant which may be eaten by the mammal to be treated. In general such compounds and components will be provided in a very pure form commonly used in formulating existing vitamin pills and the like.

In a related aspect, the invention features a method for a treatment of immune disorder, such as Acquired Immunodeficiency Syndrome, Herpes Infection, Hepatitis, or the disorder caused by traumatic injury, cancer, or diabetes, by administration of a composition as described above. The composition is provided in an amount sufficient to alleviate one or more symptoms of the immune disorder.

By "symptom" is meant the outward signs, as well as any measurable indicia, of a disease state commonly recog-

SUBSTITUTE SHEET

TABLE 1: Individual Nutrient and the Ranges in Necessary Quantity of each Nutrient

Nutrients		Ranges of Amount	
5	L-Arginine	50	- 5,000 mg
	Beta-Carotene	10	- 100 mg
	Chromium	5.0	- 50 μ g
	Folic Acid	50	- 150 μ g
	L-Glutamine	50	- 2,000 mg
10	Glutathione	50	- 3,000 mg
	Iron	1.0	- 50 mg
	Magnesium	10	- 50 mg
	Pantothenic Acid	5	- 50 mg
	Riboflavin	1.0	- 25 mg
15	Selenium	10	- 2,000 μ g
	Thiamine	5	- 50 mg
	Vitamin A	0.5	- 10 mg
	Vitamin B ₆	1.0	- 25 mg
	Vitamin B ₁₂	0.5	- 50 μ g
20	Vitamin C	50	- 10,000 mg
	Vitamin E	50	- 500 mg
	Zinc	1.0	- 50 mg

The nutrients described in Table 1 can be used in the form of physiologically acceptable salts and esters thereof. The glutathione may be in its oxidized or reduced form or may be replaced with any of its immediate biochemical precursors, such as gamma-L-glutamyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine, and N-acetyl-L-cysteine-glycine, and their salts or esters, or any other pharmaceutically active compound that directly enhances the level of glutathione in the patient. Examples of such compounds are well known to those in the art, and are found, *inter alia*, in Pilotto et al., *supra*. By "directly enhances" is meant that the compound is converted into glutathione by only one or two biochemical reaction steps; the phrase does not include compounds, such as glucose, which eventually may be converted to glutathione.

Thus, in a first aspect the invention features a composition adapted for treatment of an immune disorder in

SUBSTITUTE SHEET

nized as indicative of the disease to be treated by medical doctors or veterinarians of ordinary skill in the art.

In a related aspect, the invention features a method for treatment of an immune disorder in a mammal. A mammal
5 having such a disorder caused by a virus or bacterium is identified, and the mammal then provided with an antiviral or antibacterial agent with some toxicity to the mammal (i.e., having some affect on the nutritional state of the mammal), and a nutritional composition (as described
10 above) in an amount sufficient to reduce the toxicity of the agent and accelerate replication of the virus or bacterium.

In addition, the invention includes a similar method for treatment of cardiovascular disease, mental disease,
15 drug addiction, and hair loss in a mammal, with the composition being provided in an amount sufficient to alleviate one or more symptoms of such diseases or conditions.

Examples of cancers which may be treated include Kaposi's Sarcoma, lymphoma, and non-Hodgkin lymphoma; the
20 disease is preferably treated simultaneously with some drug therapy, such as AZT, in an amount sufficient to alleviate a symptom of the disease; the causative organism of the infection is HIV, herpes virus, hepatitis virus, or a virus or bacterium causative of a respiratory disorder;
25 the injury is a traumatic injury resulting from fractures, laceration or burns; the disease may be high blood pressure, hypertension, obesity or ischemic heart disease; in addition, the disease may be tardive dyskinesia, and hyperactivity in children; and the addiction may be
30 addiction to psychoactive drugs, narcotic drugs, nicotine or alcohol.

The above nutritional composition, and methods for use of that composition, have been found to significantly enhance the efficacy of treatment of diseases in conjunction with one or more routine drug therapies. The effect
35 is profound and unexpected, in that many symptoms of severe diseases can be significantly alleviated.

SUBSTITUTE SHEET

Other features and advantages of the invention will be apparent from the following description of the preferred embodiments thereof, and from the claims.

Description of the Preferred Embodiments

5 The drawing will first briefly be described.

Drawing

The drawing is a graphical representation of results of experiments comparing the use of AZT alone, and AZT with a nutrient composition of the invention.

10 Nutrient Composition

The nutrient composition is generally described above. Those of ordinary skill in the art will recognize that the most important components of this nutrient composition include glutathione, or its equivalent, in combination with glutamine, vitamins E and C, and Beta-carotene. However, it is preferred that all of the components listed in Table 1 be included for full treatment of the various diseases discussed below.

15 An example of the use of the nutrient composition described in Table 1 for treatment of cells infected with HIV, or humans infected with HIV is provided below. Those of ordinary skill in the art will recognize that this example is not limiting in the invention, and that such a nutrient composition can be readily used in treatment of the other diseases discussed above. The nutrient composition is formulated by use of standard procedures and may be administered by any of a number of standard procedures, including oral administration, intramuscular, or intravenous injection.

20 Table 2 shows the precise chemical composition of the nutrient composition used in the examples below.

SUBSTITUTE SHEET

TABLE 2:

		<u>Nutrients</u>	<u>Amount per capsule</u>
		L-Arginine	75 mg
		Beta-Carotene	15 mg
5		Chromium	15 μ g
		Folic Acid	100 μ g
		L-Glutamine	150 mg
		Glutathione	250 mg
		Iron	10 mg
10		Magnesium	20 mg
		Pantothenic Acid	25 mg
		Riboflavin	10 mg
		Selenium	25 μ g
		Thiamine	10 mg
15		Vitamin A	4 mg
		Vitamin B ₆	8 mg
		Vitamin B ₁₂	1.0 μ g
		Vitamin C	500 mg
		Vitamin E	150 mg
20		Zinc	25 mg

Example 1: In Vitro Analysis

Following the procedures of Wleslow et al. 81 Journal of National Cancer Institute 577, 1989, (hereby incorporated by reference herein) T₄ lymphocytes (CEM cell line) 25 were used in a soluble-formazan assay to assess the toxicity of the test material (AZT + nutritional supplement) and the recovery of T-cells from HIV infection.

In-Vitro Assay

Briefly, the test sample was dissolved in dimethyl 30 sulfoxide and diluted 1:100 in RPMI cell culture medium to prepare serial half-log₁₀ dilutions. T₄ lymphocytes (CEM cell line) were added, and after about an hour HIV-1 added, resulting in a 1:200 final dilution of the test sample. Uninfected cells with the sample served as a control 35 for the toxicity of the test sample. Infected and uninfected cells without the test sample served as the basic control. The cultures were then incubated at 37°C in a 5% carbon dioxide atmosphere for six days. The tetrazolium salt was added to the wells and incubated 40 until the formazon color was developed by the viable

SUBSTITUTE SHEET

cells. Each well was analyzed spectrophotometrically to quantitate the formazan production, and also examined microscopically to detect viable cells. Test sample-treated virus-infected cells were compared to the test
5 sample-treated noninfected cells and with other appropriate controls on the same plate. The results are plotted graphically as described below.

Referring to the figure, the results are shown in graphical form for combination of AZT with the nutritional
10 supplement described in Table 2, and for AZT alone.

Figure 1 displays a plot of the \log_{10} of the concentrations of the test sample as $\mu\text{g/ml}$ against the measured test values expressed as a percentage of the uninfected, untreated control values. The solid line connecting the
15 rectangular symbols depicts the percentage of surviving HIV-infected cells treated with AZT, with or without the composition of Table 2, relative to uninfected, untreated controls and indicates the in vitro anti-HIV activity of the test samples. The broken line connecting the triangular
20 symbols depicts the percentage of surviving uninfected cells treated with the test samples relative to the same uninfected, untreated controls, and expresses the in vitro growth inhibitory properties of the test samples. The viral cytopathic effect is given as the dotted reference
25 line which indicates the extent of destruction of cells by the virus in the absence of treatment. The percent of protection calculated from the test results is presented on the right side of the graph. The therapeutic index (TI) of the test sample was estimated from the ratio of
30 the values for 50% inhibitory concentration (IC_{50}) to the 50% values for the effective concentration (EC_{50}), i.e., $\text{TI} = \text{IC}_{50} / \text{EC}_{50}$.

The broken lines with triangular data points indicate the percent of uninfected T-cells. With AZT alone, about
35 a 75% survival of T-cells was observed compared to control cells. With AZT and the nutritional supplement such survival was increased to approximately 150%. Thus, the sup-

SUBSTITUTE SHEET

plement enhances survival of T-cells in the presence of HIV.

5 The solid lines with rectangular data points indicate the therapeutic effectiveness of the material for the T-cells. With AZT alone, inhibition of growth of normal T-cells is observed, thus indicating toxicity. With a combination of AZT and the nutritional supplement, the growth is almost doubled. Thus, the nutritional supplement protects the cells from toxicity of AZT.

10 These data indicate that the therapeutic index of the drug nutrient combination therapy is almost ten times higher than that of AZT alone.

Example 2:

15 The above drug nutrient combination therapy was tested on three human subjects infected with HIV. Their clinical features are noted in Table 3.

TABLE 3:

Clinical Features of Patients
Receiving Immuno-Vite™

	<u>Patient No.</u> <u>& Diagnosis</u>	<u>Symptoms &</u> <u>Findings at</u> <u>Entry</u>	<u>Weeks on</u> <u>Immu-</u> <u>no-Vite</u> <u>Supplement</u>	<u>Clinical</u> <u>Observations</u>
5				
10	1. AIDS- Post- PCP	Weight loss, Papulovesicular rash fever, malaise, T ₄ =1%, T ₈ =47%	4	Weight gained, no fever, and rash dimin- ished. Total lymphocyte count went up, although T ₄ did not change, T ₈ went up.
15				
20	2. ARC	Weight loss, malaise, Lymphadeno- pathy, yeast infection in gluteal area, rectal wart, T ₄ =320, T ₈ =1710	3	Weight gained, increased energy, no raised lymph nodes, no yeast infec- tions, dimin- ished rectal wart, T ₄ =450, T ₈ =1220.
25				
30	3. ARC	Edemic, rash, fever, oral candidiasis, mouth sores (difficulty in talking), dementia	2	Improved skin lesions, mouth sores improved (speak without difficulty), reduced confusion.

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)

35 PCP (Pneumocystis Carinii Pneumonia)

ARC (AIDS-Related Complex)

The patients were routinely taking AZT and other antiviral and antibacterial drugs. Clinical improvement of their condition was observed after only a short drug-nutrient combination therapy. Such significant improvements were observed within two weeks of initiation of the drug nutrient therapy.

Other embodiments are within the following claims.

SUBSTITUTE SHEET

CLAIMS

1. A composition adapted for treatment of an immune disorder in a mammal, comprising:

- 5 between 50 and 3000 mg of a purified compound selected from oxidized and unoxidized gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine, gamma-L-glutamyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine-glycine, and any other pharmaceutically active compound which directly enhances the level of gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine in a mammal,
10 and any salt or ester of said compound,
between 50 and 3000 mg purified L-glutamine,
between 50 and 10,000 mg purified vitamin C,
between 50 and 500 mg purified vitamin E,
between 10 and 100 mg purified Beta-carotene,
15 and
between 1.0 and 25 mg purified vitamin B₆.

2. The composition of claim 1, further comprising one or more of the following purified components:

- 20 between 50 and 5000 mg L-arginine,
between 5 and 50 µg chromium,
between 50 and 150 µg folic acid,
between 1 and 5 mg iron
between 10 and 50 mg magnesium,
between 5 and 50 mg pantothenic acid,
25 between 1 and 2.5 mg riboflavin,
between 5 and 50 mg thiamine,
between 0.5 and 10 mg vitamin A,
between 10 and 1000 µg selenium,
between 0.5 and 5 µg vitamin B₁₂, and
30 between 1 and 50 mg zinc in an amount.

3. The composition of claim 2, wherein said composition comprises each said component.

4. The composition of claim 1 or 3 wherein said compound is N-acetyl-L-cysteine-glycine or an ester or salt thereof.

5. The composition of claim 1 or 3 wherein said compound is gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine or an ester or salt thereof.

6. The composition of claim 1 or 3 wherein said compound is gamma-L-glutamyl-L-cysteine or an ester or salt thereof.

7. The composition of claim 1 or 3 wherein said compound is N-acetyl-L-cysteine or an ester or salt thereof.

8. A method for treatment of an immune disorder in a mammal, comprising the steps of:

15 identifying a mammal having an immune disorder caused by an organism chosen from a virus and a bacterium; providing to said mammal an antiorganism agent chosen from an antiviral and an antibacterial agent, said antiorganism agent having some toxicity to said mammal;

20 providing a composition comprising between 50 and 3000 mg purified compound selected from oxidized and unoxidized gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine, gamma-L-glutamyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine-glycine, and any other pharmaceutically active

25 compound which directly enhances the level of gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine in a mammal, and any salt or ester of said compound,

between 50 and 3000 mg purified L-glutamine, between 50 and 10,000 mg purified vitamin C, between 50 and 500 mg purified vitamin E, between 10 and 100 mg purified Beta-carotene, between 1 and 25 mg purified vitamin B₆, and

30

SUBSTITUTE SHEET

15

introducing said composition into said mammal in an amount sufficient to reduce the toxicity of said anti-organism agent, and sufficient to accelerate the replication of the causative organism.

- 5 9. A method for treatment of an immune disorder in a mammal, comprising the steps of:
- identifying a mammal having an immune disorder;
- providing to said mammal a composition
- comprising:
- 10 between 50 and 3000 mg purified compound selected from oxidized and unoxidized gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine, gamma-L-glutamyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-L-cysteine-glycine, and any other pharmaceutically
- 15 active compound which directly enhances the level of gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine in a mammal, and any salt or ester of said compound,
- between 50 and 3000 mg purified L-glutamine,
- 20 between 50 and 10,000 mg purified vitamin C, between 50 and 500 mg purified vitamin E, between 10 and 100 mg purified Beta-carotene; between 1 and 25 mg purified vitamin B₆, and
- introducing said composition into said mammal in
- 25 an amount sufficient to alleviate one or more of the symptoms of said immune disorder.

10. The method of claim 8 or 9, wherein said immune disorder is an acquired immunodeficiency syndrome.

11. The method of claim 8 or 9, wherein said composition further comprises in one or more of the following

30 purified components:

- between 50 and 5000 mg L-arginine,
- between 5 and 50 µg chromium,
- between 50 and 150 µg folic acid,

SUBSTITUTE SHEET

16

between 1 and 5 mg iron,
between 10 and 50 mg magnesium,
between 5 and 50 mg pantothenic acid,
between 1 and 2.5 mg riboflavin,
5 between 5 and 50 mg thiamine,
between 0.5 and 10 mg vitamin A,
between 10 and 1000 μ g selenium,
between 0.5 and 5 μ g vitamin B₁₂, and
between 1 and 50 mg zinc

10 12. The method of claim 11, wherein said composition comprises each said component.

13. The method of claim 8, or 9 wherein said compound is N-acetyl-L-cysteine-glycine or an ester or salt thereof.

15 14. The method of claim 8, or 9, wherein said compound is gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine or an ester or salt thereof.

15 15. The method of claim 8, or 9, wherein said compound is gamma-L-glutamyl-L-cysteine or an ester or salt
20 thereof.

16. The method of claim 8, or 9, wherein said compound is N-acetyl-L-cysteine or an ester or salt thereof.

17. The method of claim 11 wherein said compound is N-acetyl-L-cysteine-glycine or an ester or salt thereof.

25 18. The method of claim 11 wherein said compound is gamma-L-glutamyl-L-cysteinylglycine or an ester or salt thereof.

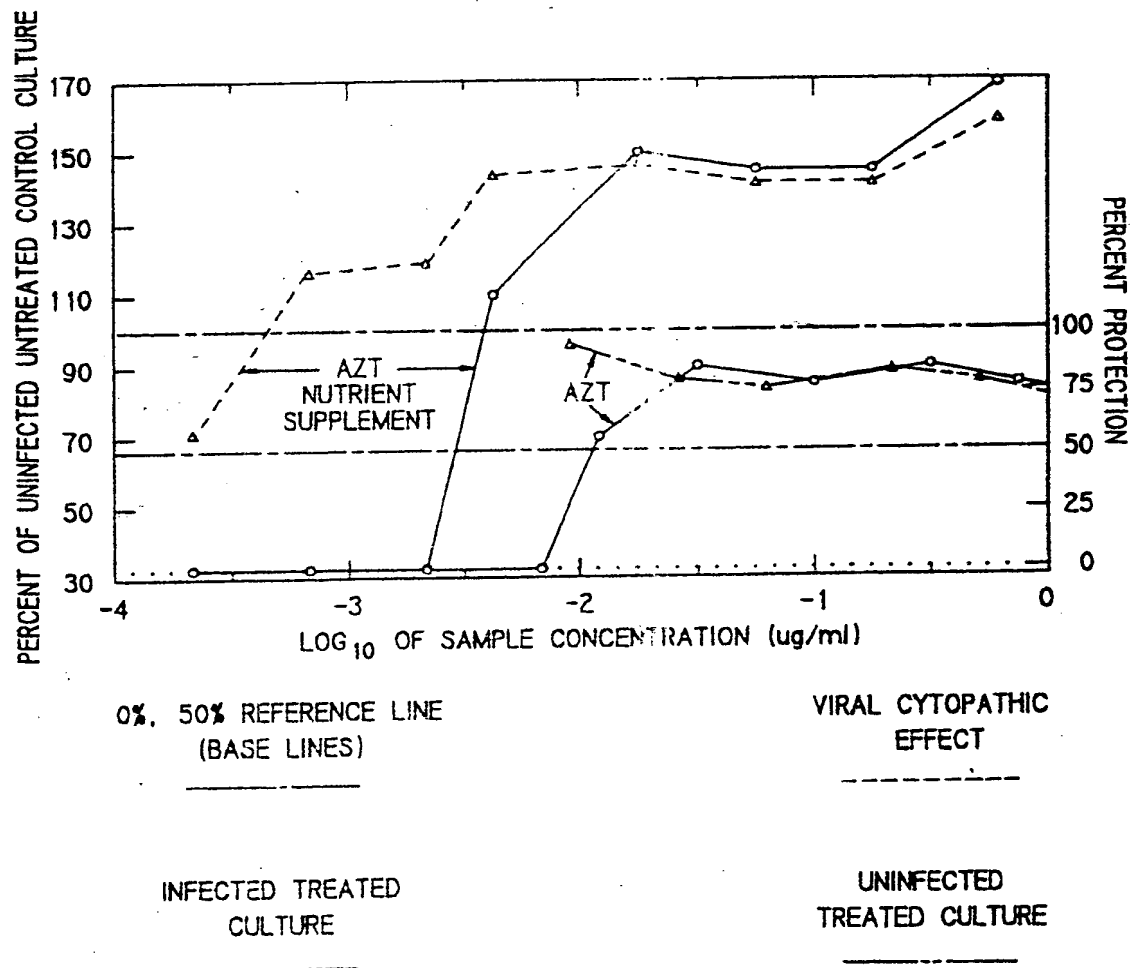
19. The method of claim 11 wherein said compound is gamma-L-glutamyl-L-cysteine or an ester or salt thereof.

SUBSTITUTE SHEET

17

20. The method of claim 11 wherein said compound is N-acetyl-L-cysteine or an ester or salt thereof.

SUBSTITUTE SHEET



SUBSTITUTE SHEET



(51) 国際特許分類6 A61K 38/06, 7/00, 7/48, 35/78	A1	(11) 国際公開番号 WO98/42363 (43) 国際公開日 1998年10月1日(01.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01094 (22) 国際出願日 1998年3月16日(16.03.98) (30) 優先権データ 特願平9/87660 ✓ 1997年3月21日(21.03.97) JP 特願平9/163275 ✓ 1997年6月5日(05.06.97) JP 特願平9/185884 ✓ 1997年6月26日(26.06.97) JP 特願平9/185885 ✓ 1997年6月26日(26.06.97) JP 特願平9/224240 ✓ 1997年8月6日(06.08.97) JP 特願平9/225642 ✓ 1997年8月7日(07.08.97) JP 特願平9/225643 ✓ 1997年8月7日(07.08.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 資生堂(SHISEIDO COMPANY, LTD.)(JP/JP) 〒104-8010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo, (JP)		(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 八木栄一郎(YAGI, Eiichiro)(JP/JP) 長沼雅子(NAGANUMA, Masako)(JP/JP) 岩井一郎(IWAI, Ichiro)(JP/JP) 畑尾正人(HATAO, Masato)(JP/JP) 山口賢志(YAMAGUCHI, Kenji)(JP/JP) 和田元次(WADA, Genji)(JP/JP) 〒223-8553 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社 資生堂 第一リサーチセンター内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 高野俊彦, 外(TAKANO, Toshihiko et al.) 〒162-0814 東京都新宿区新小川町9丁目10番805号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: IMMUNOPOTENTIATORS (54) 発明の名称 免疫賦活剤 (57) Abstract Skin immunopotentiators containing glutathione or a scutellaria root extract for preventing skin immune depression caused by ultraviolet light or drugs for ameliorating or preventing skin immune depression caused by ultraviolet light; and immunopotentiators or drugs containing an extract of <i>Tiliaceae</i> , cloves, <i>Geranium thunbergii</i> or rosemary for ameliorating or preventing immune depression. These drugs can prevent skin immune depression caused by ultraviolet light.		

(57)要約

ゲルタチオンまたはオウゴン抽出物を含有する紫外線皮膚免疫機能低下防止用皮膚免疫賦活剤若しくは紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤である。また、シナノキ抽出物、チョウジ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、または、ローズマリー抽出物を含有する免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止剤である。紫外線による皮膚免疫機能低下を防止することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明 細 書

免疫賦活剤

5 技術分野

本発明は紫外線による皮膚の免疫機能低下を外用により防止するための皮膚免疫賦活剤もしくは紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止外用剤に関する。

10 背景技術

皮膚は生体の最外層に位置する臓器であり、物理的、化学的及び生物学的侵襲を最も強く、直接的に被る器官であるが、近年、皮膚は最もよく発達した免疫臓器であることが明らかとなってきた。

皮膚は、表皮の角化細胞、ランゲルハンス細胞、真皮の樹状細胞、血管内皮細胞、マクロファージ等から構成されているが、ランゲルハンス細胞は抗原処理、抗原提示能力によって皮膚免疫機能の中心的な役割を演じているとされ、外部からの異物としての抗原の進入に対し、すみやかに接触して処理し、リンパ節へ移動してT細胞にそれを提示し、以後の一連の免疫応答反応が始まると考えられている。

20 近年、紫外線自体の発癌性に加えて紫外線により皮膚免疫反応が低下する為に発癌を助長する可能性が指摘されるようになってきた。サンスクリーン等の日焼け止め化粧料によって紫外線を防御することが紫外線発癌の防止に極めて重要であるが、サンスクリーンを日常的に用いない季節でも日々紫外線を浴び続けることによって免疫抑制作用が現れる可能性もあり、発癌以外の生体への様々な悪影響も心配される。

25 また、加齢によっても皮膚免疫機能が低下するように、紫外線以外の

様々な原因で皮膚免疫機能が低下することが知られている。

以上の理由から、日常的に用いることができる皮膚免疫賦活作用もしくは皮膚免疫機能低下の改善・防止作用を有する薬剤の開発が急務となっていた。

- 5 しかしながら、様々な原因による皮膚免疫機能低下の相互関係に関する詳細な説明はなされておらず、例えば、加齢による皮膚免疫機能低下作用を抑制する物質が他の原因による皮膚免疫機能低下作用を抑制することができるという保証は全くない。

- また、従来、加齢すなわち老化による皮膚免疫機能低下防止に関する
10 研究に比べ、紫外線による皮膚免疫機能低下防止に関する研究は必ずしも十分にはなされていない。

- 例えば、加齢による皮膚免疫機能低下を抑制する物質として、経口によりグルタチオンを服用することが知られているが（例えば、フレグランスジャーナルNo. 82, 1987, 65頁参照）、グルタチオンが、
15 外用によっても加齢による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否か、あるいは、紫外線による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否かについては全く研究されていなかった。

- そこで、本発明者らは、特に紫外線による皮膚免疫抑制作用に対する防止効果を種々の物質について調べた結果、経口により加齢による免疫
20 機能低下を防止する作用のあるグルタチオンが、紫外線による免疫機能低下作用を外用によっても防止することができるという新たな知見を見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

- 外用グルタチオンの紫外線による免疫低下作用を抑制する免疫賦活作用及び免疫機能低下改善・防止作用等に関する報告はこれまでになく、
25 本発明はグルタチオンが紫外線による免疫機能の低下を外用により極めて顕著に改善・防止することが出来るという当業者に予測不可能な新た

な効果を見出した結果完成された発明である。

一方、オウゴン抽出物については、その一成分であるバイカレンが細胞賦活作用を有することについては知られているが（例えば、特開昭 6 4 - 5 0 8 7 7 号公報参照）、紫外線による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否かについては全く研究されていなかった。

そこで、本発明者らは、特に紫外線による皮膚免疫抑制作用に対する防止効果を種々の物質について調べた結果、オウゴン抽出物が、紫外線による免疫機能低下作用を防止することができるという新たな知見を見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

10 オウゴン抽出物の紫外線による免疫低下作用を抑制する免疫賦活作用及び免疫機能低下改善・防止作用等に関する報告はこれまでになく、本発明はオウゴン抽出物が紫外線による免疫機能の低下を、極めて顕著に改善・防止することが出来るという当業者に予測不可能な新たな効果を見出した結果完成された発明である。

15 また、シナノキ抽出物、チョウジ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、ローズマリー抽出物については、免疫機能低下を抑制することが出来るか否かについては全く研究されていなかった。

そこで、本発明者らはこれらの問題を解決するものとして種々の物質について免疫抑制作用に対する防止効果を調べた結果、シナノキ抽出物、
20 チョウジ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、ローズマリー抽出物が顕著な免疫賦活作用及び免疫機能の低下を改善・防止する作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

シナノキ抽出物、チョウジ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、ローズマリー抽出物の免疫賦活作用及び免疫機能低下改善・防止作用等に関する
25 報告はこれまでになく、本発明はこれらの抽出物の免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能の低下を改善・防止するという新たな効果を見出し

た結果完成された発明である。

発明の開示

本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫
5 機能低下防止用免疫賦活剤を提供するものである。

また、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

さらに、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活外用剤を提供するものである。

10 また、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止外用剤を提供するものである。

さらに、本発明は、オウゴン抽出物を含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤を提供するものである。

また、本発明は、オウゴン抽出物を含有することを特徴とする紫外線
15 皮膚免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

さらに、本発明は、シナノキ抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤を提供するものである。

また、本発明は、シナノキ抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

20 さらに、本発明は、チョウジ抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤を提供するものである。

また、本発明は、チョウジ抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

さらに、本発明は、ゲンノショウコ抽出物を含有することを特徴とする
25 る免疫賦活剤を提供するものである。

また、本発明は、ゲンノショウコ抽出物を含有することを特徴とする

免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

さらに、本発明は、ローズマリー抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤を提供するものである。

また、本発明は、ローズマリー抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

図面の簡単な説明

第1図は、UV照射によるランゲルハンス細胞抗原提示機能の低下とグルタチオン（GSH）の防御作用を示す図である。

10 第2図は、UV照射によるランゲルハンス細胞の細胞間接着分子ICAM-1発現の抑制とオウゴン抽出物の防御効果を示す図である。

第3図は、UV照射によるランゲルハンス細胞の細胞間接着分子ICAM-1発現の抑制とシナノキ抽出物の防御効果を示す図である。

第4図は、UV照射によるランゲルハンス細胞の細胞間接着分子ICAM-1発現の抑制とチョウジ抽出物の防御効果を示す図である。

第5図は、UV照射によるランゲルハンス細胞の細胞間接着分子ICAM-1発現の抑制とゲンノショウコ抽出物の防御効果を示す図である。

第6図は、UV照射によるランゲルハンス細胞の細胞間接着分子ICAM-1発現の抑制とローズマリー抽出物の防御効果を示す図である。

20

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤に用いるグルタチオンとは、生体内に最も多く存在するSH化合物で、タンパク質その他のジスルフィドと酵素、非酵素的に反応し、そのSHを維持する機能を有し、この反応で酸化型グルタチオンに変換される。

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤に用いるオウゴン抽出物とは、シソ科植物であるコガネバナ (*Scutellaria baicalensis* Georgi) の根であるオウゴンの有機溶媒抽出物であり、具体的には、例えば、オウゴン乾燥粉末または非乾燥オウゴンの裁断物を、

5 メタノール、エタノール、1, 3-ブチレングリコール等のアルコールで、30～70℃の加温下、1～10時間攪拌抽出し、もしくは室温で1日～20日間抽出し、濾過し、濾液を濃縮し、この濃縮液を精製水と攪拌して析出する黄色粉末を乾燥して使用することが出来る。本発明において、オウゴン抽出物は、上記濃縮液の段階でも使用することができ

10 るし、乾燥物の段階でも使用することが出来る。

本発明の免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止剤に用いるシナノキ抽出物とは、シナノキ科植物であるナツボダイジュ (*Tilia platyphyllos* Scop)、または、フユボダイジュ (*Tilia cordata* Mill.)、または、セイヨウシナノキ (*Tilia europaea* L.) の水または有機溶媒の抽出物で

15 あり、具体的には、例えば、フユボダイジュの花又は葉の乾燥粉末または非乾燥の裁断物を、水またはメタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等のアルコールで、30～70℃の加温下、1～10時間攪拌抽出し、もしくは、室温で1日～20日間抽出し、濾過し、濾液を濃縮し、さらに減圧濃縮して乾固したものを

20 使用することが出来る。本発明において、シナノキ抽出物は、濃縮液の段階でも使用することが出来るし、乾固物の段階でも使用することが出来る。

本発明の免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止剤に用いるチョウジ抽出物とは、フトモモ科植物であるチョウジ (*Syzygium aromaticum* Merrill et Perry) の水または有機溶媒の抽出物であり、具体的には、

25 例えば、チョウジのつぼみ、葉、種子、地上部もしくは全草の乾燥粉末

または非乾燥チョウジのつぼみの裁断物を、水またはメタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ブタノール、クロロホルム、ジクロルメタン、四塩化炭素、酢酸エチル、エーテル等もしくはこれらの混液で、30～70℃の加温下、1～10時間攪拌抽出し、もしくは、室温で1日～20日間抽出し、濾過し、濾液を濃縮し、さらに減圧濃縮して乾固したものを使用することが出来る。本発明において、チョウジ抽出物は、濃縮液の段階でも使用することが出来るし、乾固物の段階でも使用することが出来る。

本発明の免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止剤に用いるゲンノショウコ抽出物とは、フウロソウ科植物であるゲンノショウコ(*Geranium thunbergii* Siebold et Zuccarini)の水または有機溶媒の抽出物であり、具体的には、例えば、ゲンノショウコの地上部、もしくは花、もしくは種子または果実、もしくは葉、もしくは根、もしくは全草の乾燥粉末または非乾燥ゲンノショウコの裁断物を、水またはメタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ブタノール、クロロホルム、ジクロルエタン、四塩化炭素、酢酸エチル、エーテル等もしくはこれらの混液で、30～70℃の加温下、1～10時間攪拌抽出し、もしくは、室温で1日～20日間抽出し、濾過し、濾液を濃縮し、さらに減圧濃縮して乾固したものを使用することが出来る。本発明において、ゲンノショウコ抽出物は、濃縮液の段階でも使用することが出来るし、乾固物の段階でも使用することが出来る。

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤におけるグルタチオンの配合量は、皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤全量中、乾燥物として0.005～20.0重量%、好ましくは0.01～10.0重量%である。0.005重量%未満であると、紫外線による免疫機能低下改善・防止効果が十分に発揮されず、

20. 0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10. 0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

本発明の免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止剤におけるオウゴン抽出物、シナノキ抽出物、チョウジ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、
5 または、ローズマリー抽出物の配合量は、免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止剤全量中、乾燥物として0. 0005～10. 0重量%、好ましくは0. 001～5. 0重量%である。0. 0005重量%未満であると、本発明の免疫賦活剤若しくは免疫機能低下改善・防止効果が十分に発揮されず、10. 0重量%を超えると製剤化が難しいので好ま
10 しくない。また、5. 0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤は、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、
15 抗炎症剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤は、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の皮膚外用剤の形態として利用でき、その剤型は特に問わない。本発明の皮膚
20 免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤は、紫外線による免疫低下機能を防止するための免疫賦活化粧料若しくは皮膚免疫機能改善・防止化粧料としての利用価値が高い。

実施例

25 次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。尚、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。

〔 1 〕 請求の範囲 1 ～ 4 の発明の実施例

グルタチオンの免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能低下改善・防止作用を、U V 照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子 - 1 (I C A M - 1) 発現抑制に対する防御効果から検討した。

5 「試験方法及び結果」

ランゲルハンス細胞に抗原(trinitrobenzenesulfonic acid, 1mg/ml)を添加、洗浄し、リンパ節細胞浮遊液液をnylon fiber column (Wako)で精製して得られる T 細胞と混合培養した。その結果、ランゲルハンス細胞は T 細胞に抗原を提示して T 細胞は増殖するが、ランゲルハンス細胞
10 に U V を照射した後に抗原を添加し、T 細胞との混合培養を行うとランゲルハンス細胞の抗原提示機能が抑制される為、T 細胞の増殖の減少が観察される。我々は紫外線照射時にグルタチオン (G S H) 3mM を添加することによって、U V によるランゲルハンス細胞の抗原提示機能抑制に対するグルタチオンの防御効果を調べた。この結果を第 1 図に示す。第
15 1 図の縦軸は、T 細胞の増殖を示しており、T 細胞が増えれば免疫機能が働いていることを表す。横軸は、抗原添加、U V 照射、グルタチオン (G S H) 添加の有無をそれぞれ + と - で表している (+ は、添加または照射したことを表し、- は、非添加、非照射を表す。) 。第 1 図から、抗原だけを添加すると T 細胞は増殖するが (1 7 5 0 0) 、紫外線を照
20 射すると T 細胞は減少する (5 0 0 0) 。この時、グルタチオンを添加すると T 細胞の増殖は回復する (1 1 0 0 0) ことが分かる。したがって、グルタチオンが優れた免疫賦活作用及び皮膚免疫機能改善作用を発揮することが確認された。

以下に、グルタチオンを、外用により紫外線による免疫機能低下防止
25 を目的とする皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能防止・改善剤として利用した実施例を示す。

「実施例 1 クリーム」

(処方)

	ステアリン酸	5 . 0	重量 %
	ステアリルアルコール	4 . 0	
5	イソプロピルミリステート	18 . 0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	3 . 0	
	プロピレングリコール	10 . 0	
	グルタチオン	0 . 01	
	パラアミノ安息香酸	0 . 5	
10	苛性カリ	0 . 2	
	防腐剤	適量	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

- 15 イオン交換水にプロピレングリコールとグルタチオンと苛性カリを加え溶解し、加熱して 70℃ に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら 30℃ まで冷却する。

20 「実施例 2 クリーム」

(処方)

	ステアリン酸	2 . 0	重量 %
	ステアリルアルコール	7 . 0	
	水添ラノリン	2 . 0	
25	スクワラン	5 . 0	
	2-オクチルドデシルアルコール	6 . 0	

	ポリオキシエチレン (25 モル) セチル		
	アルコールエーテル	3 . 0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2 . 0	
	プロピレングリコール	5 . 0	
5	グルタチオン	0 . 0 5	
	エチルパラベン	0 . 3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	
	(製法)		
10	イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相 に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よく かきまぜながら30℃まで冷却する。		
	「実施例3 クリーム」		
15	(処方)		
	固形パラフィン	5 . 0	重量%
	ミツロウ	10 . 0	
	ワセリン	15 . 0	
	流動パラフィン	41 . 0	
20	グリセリンモノステアリン酸エステル	2 . 0	
	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン		
	モノラウリン酸エステル	2 . 0	
	石けん粉末	0 . 1	
	硼砂	0 . 2	
25	グルタチオン	0 . 0 5	
	アスコルビン酸	2 . 0	

エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

- 5 イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例4 乳液」

10 (処方)

ステアリン酸	2.5	重量%
セチルアルコール	1.5	
ワセリン	5.0	
流動パラフィン	10.0	

15 ポリオキシエチレン(10モル)

モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05

20 (商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)

グルタチオン	0.01
パアラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
アルブチン	3.5

25 エチルパラベン	0.3
香料	適量

イオン交換水

残余

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。

残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1500 とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して 70℃ に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら 30℃ まで冷却する。

「実施例 5 乳液」

10 (処方)

	マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
	密ロウ	2.0	
	ラノリン	20.0	
	流動パラフィン	10.0	
15	パアラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3.0	
	スクワラン	5.0	
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン		
	モノオレイン酸エステル	1.0	
20	プロピレングリコール	7.0	
	グルタチオン	10.0	
	アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.0	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
25	イオン交換水	残余	

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ（油相）。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

5 「実施例6 ゼリー」

（処方）

	95%エチルアルコール	10.0	重量%
	ジプロピレングリコール	15.0	
	ポリオキシエチレン（50モル）オレイル		
10	アルコールエーテル	2.0	
	カルボキシビニルポリマー	1.0	
	（商品名：カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company）		
	苛性ソーダ	0.15	
	L-アルギニン	0.1	
15	パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0.1	
	酸化チタン	5.0	
	グルタチオン	7.0	
	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン		
	スルホン酸ナトリウム	0.05	
20	エチレンジアミンテトラアセテート・		
	3ナトリウム・2水	0.05	
	メチルパラベン	0.2	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

25 （製法）

イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エ

タノールにグルタチオン、ポリオキシエチレン（50モル）オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

「実施例7 美容液」

5 (処方)

(A相)

エチルアルコール (95%)	10.0	重量%
----------------	------	-----

ポリオキシエチレン (20モル)

オクチルドデカノール	1.0
------------	-----

10	パントテニールエチルエーテル	0.1
----	----------------	-----

グルタチオン	1.5
--------	-----

メチルパラベン	0.15
---------	------

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

15 (C相)

グリセリン	5.0
-------	-----

ジプロピレングリコール	10.0
-------------	------

カルボキシビニルポリマー	0.2
--------------	-----

(商品名：カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

20	精製水	残余
----	-----	----

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。

次いでB相を加えたのち容器に充填を行う。

「実施例8 パック」

25 (処方)

(A相)

	ジプロピレングリコール	5 . 0	重量%
	ポリオキシエチレン（60モル）硬化ヒマシ油	5 . 0	
	（B相）		
	グルタチオン	0 . 0 1	
5	オリーブ油	5 . 0	
	酢酸トコフェロール	0 . 2	
	エチルパラベン	0 . 2	
	香料	0 . 2	
	（C相）		
10	ポリビニルアルコール	1 3 . 0	
	（ケン化度90、重合度2,000）		
	エタノール	7 . 0	
	精製水	残余	
	（製法）		
15	A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち容器に充填を行う。		
	「実施例9 固形ファンデーション」		
	（処方）		
	タルク	4 3 . 1	重量%
20	カオリン	1 5 . 0	
	セリサイト	1 0 . 0	
	亜鉛華	7 . 0	
	二酸化チタン	3 . 8	
	黄色酸化鉄	2 . 9	
25	黒色酸化鉄	0 . 2	
	スクワラン	8 . 0	

	イソステアリン酸	4 . 0
	モノオレイン酸 P O E ソルビタン	3 . 0
	オクタン酸イソセチル	2 . 0
	グルタチオン	1 . 0
5	防腐剤	適量
	香料	適量

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、グルタチオン、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

「実施例 10 乳化型ファンデーション（クリームタイプ）」

(処方)

(粉体部)

	二酸化チタン	10 . 3	重量%
15	セリサイト	5 . 4	
	カオリン	3 . 0	
	黄色酸化鉄	0 . 8	
	ベンガラ	0 . 3	
	黒色酸化鉄	0 . 2	

20 (油相)

	デカメチルシクロペンタシロキサン	11 . 5
	流動パラフィン	4 . 5
	ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4 . 0

(水相)

25	精製水	50 . 0
	1, 3 - ブチレングルコール	4 . 5

グルタチオン	1. 5
アスコルビン酸グルコシド	1. 0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3. 0
防腐剤	適量
5 香料	適量

(製法)

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

10

[2] 請求の範囲 5 ～ 6 の発明の実施例

オウゴン抽出物の免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能低下改善・防止作用を、UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果から検討した。

15 「オウゴン抽出物」

以下の実施例に用いたオウゴン抽出物は、コガネバナ (*Scutellaria baicalensis* Georgi) の根の周皮を除いた細切物に水を加え、50℃に加熱後、さらにエタノールを加えて、5時間抽出した後、濾過し、濾液の溶媒を留去した濃縮物を使用した。

20 「試験方法及び結果：UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果」

ヒト皮膚の表皮を0.5%トリプシン処理して得られるランゲルハンス細胞にUVA (5 J/cm²、BLBランプ) を照射した後、RPMI 1640 / 10% FBS で、37℃で24時間、CO₂インキュベーター内で培養した。培養後、FITC標識した抗MHCクラスII抗体 (ファーマゼン製) とPE標識した抗ICAM-1抗体 (ファーマゼン製) で処理して

フローサイトメーター（XL：E p i x 社）で 3×10^4 個の細胞について解析し、MHCクラスII抗原を発現しているランゲルハンス細胞の ICAM-1 発現強度を測定した。この結果を第2図に示す。第2図の縦軸は ICAM-1 発現率（%）、横軸はオウゴン抽出物添加の有無（終濃度：重量%）を示している。第2図から、オウゴン抽出物を添加しすると、UVAによるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1（ICAM-1）発現抑制作用が明らかに防御されていることが分かる。

以下に、オウゴン抽出物を、外用により紫外線による免疫機能低下防止を目的とする皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能防止・改善剤として利用した実施例を示す。

「実施例1 クリーム」

（処方）

	ステアリン酸	5.0	重量%
	ステアリルアルコール	4.0	
15	イソプロピルミリステート	18.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
	プロピレングリコール	10.0	
	オウゴン抽出物	0.01	
	パラアミノ安息香酸	0.5	
20	苛性カリ	0.2	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	3.0	
	防腐剤	適量	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

25 （製法）

イオン交換水にプロピレングリコールとオウゴン抽出物と苛性カリを加

え溶解し、加熱して 70℃ に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ（油相）。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら 30℃ まで冷却する。

5 「実施例 2 クリーム」

（処方）

	ステアリン酸	2.0	重量%
	ステアリルアルコール	7.0	
	水添ラノリン	2.0	
10	スクワラン	5.0	
	2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
	ポリオキシエチレン（25モル）		
	セチルアルコールエーテル	3.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
15	プロピレングリコール	5.0	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	10.0	
	オウゴン抽出物	0.05	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
20	イオン交換水	残余	

（製法）

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して 70℃ に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ（油相）。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よく

25 かきまぜながら 30℃ まで冷却する。

「実施例 3 クリーム」

(処方)

	固形パラフィン	5 . 0	重量%
	ミツロウ	1 0 . 0	
	ワセリン	1 5 . 0	
5	流動パラフィン	4 1 . 0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2 . 0	
	ポリオキシエチレン (2 0 モル) ソルビタン モノラウリン酸エステル	2 . 0	
	石けん粉末	0 . 1	
10	2 - エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	3 . 0	
	硼砂	0 . 2	
	オウゴン抽出物	0 . 0 5	
	アスコルビン酸	2 . 0	
	エチルパラベン	0 . 3	
15	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して 7 0 °C に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 7 0 °C に保つ (油相)。水相
20 に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキ
サーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら 3 0 °C まで冷却する。

「実施例 4 乳液」

(処方)

	ステアリン酸	2 . 5	重量%
25	セチルアルコール	1 . 5	
	ワセリン	5 . 0	

	流動パラフィン	10.0	
	ポリオキシエチレン(10モル)		
	モノオレイン酸エステル	2.0	
	ポリエチレングリコール1500	3.0	
5	トリエタノールアミン	1.0	
	カルボキシビニルポリマー	0.05	
	(商品名:カーボポール941, B.F.Goodrich Chemical company)		
	オウゴン抽出物	0.01	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1.0	
10	亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
	アルブチン	3.5	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	
15	(製法)		
	少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。		
	残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行		
20	い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。		
	「実施例5 乳液」		
	(処方)		
	マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
25	密ロウ	2.0	
	ラノリン	20.0	

	流動パラフィン	10.0	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3.0	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	4.0	
	スクワラン	5.0	
5	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
	ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン		
	モノオレイン酸エステル	1.0	
	プロピレングリコール	7.0	
	オウゴン抽出物	10.0	
10	アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.0	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	
	(製法)		
15	イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。		
	「実施例6 ゼリー」		
20	(処方)		
	95%エチルアルコール	10.0	重量%
	ジプロピレングリコール	15.0	
	ポリオキシエチレン(50モル)オレイル		
	アルコールエーテル	2.0	
25	カルボキシビニルポリマー	1.0	
	(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)		

	苛性ソーダ	0 . 1 5
	L - アルギニン	0 . 1
	パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0 . 1
	酸化チタン	5 . 0
5	オウゴン抽出物	7 . 0
	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
	スルホン酸ナトリウム	0 . 0 5
	エチレンジアミンテトラアセテート・	
	3 ナトリウム・2 水	0 . 0 5
10	メチルパラベン	0 . 2
	香料	適量
	イオン交換水	残余

(製法)

- イオン交換水にカーボポール 9 4 0 を均一に溶解し、一方、9 5 % エ
 15 タノールにオウゴン抽出物、ポリオキシエチレン (5 0 モル) オレイル
 アルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分
 を加えたのち苛性ソーダ、L - アルギニンで中和させ増粘する。

「実施例 7 美容液」

(処方)

20	(A 相)	
	エチルアルコール (95%)	1 0 . 0 重量%
	ポリオキシエチレン (2 0 モル)	
	オクチルドデカノール	1 . 0
	パントテニールエチルエーテル	0 . 1
25	オウゴン抽出物	1 . 5
	メチルパラベン	0 . 1 5

(B相)

水酸化カリウム 0.1

(C相)

グリセリン 5.0

5 ジプロピレングリコール 10.0

カルボキシビニルポリマー 0.2

(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水 残余

(製法)

10 A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。

次いでB相を加えたのち容器に充填を行う。

「実施例8 パック」

(処方)

(A相)

15 ジプロピレングリコール 5.0 重量%

ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油 5.0

(B相)

オウゴン抽出物 0.01

オリーブ油 5.0

20 酢酸トコフェロール 0.2

エチルパラベン 0.2

香料 0.2

(C相)

ポリビニルアルコール 13.0

25 (ケン化度90、重合度2,000)

エタノール 7.0

精製水

残余

(製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち容器に充填を行う。

5 【0032】

「実施例9 固形ファンデーション」

(処方)

	タルク	43.1	重量%
	カオリン	15.0	
10	セリサイト	10.0	
	亜鉛華	7.0	
	二酸化チタン	3.8	
	黄色酸化鉄	2.9	
	黒色酸化鉄	0.2	
15	スクワラン	8.0	
	イソステアリン酸	4.0	
	モノオレイン酸POEソルビタン	3.0	
	オクタン酸イソセチル	2.0	
	オウゴン抽出物	1.0	
20	防腐剤	適量	
	香料	適量	

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、オウゴン抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

「実施例10 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)」

(処方)

(粉体部)

	二酸化チタン	10.3	重量%
	セリサイト	5.4	
5	カオリン	3.0	
	黄色酸化鉄	0.8	
	ベンガラ	0.3	
	黒色酸化鉄	0.2	

(油相)

10	デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
	流動パラフィン	4.5
	ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0

(水相)

	精製水	50.0
15	1,3-ブチレングルコール	4.5
	オウゴン抽出物	1.5
	アスコルビン酸グルコシド	1.0
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
	防腐剤	適量
20	香料	適量

(製法)

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

シナノキ抽出物の免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能低下改善・防止作用を、UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果から検討した。

「シナノキ抽出物」

- 5 以下の実施例に用いたシナノキ抽出物は、フユボダイジュ (*Tilia cordata* mill.) の花及び葉の細切物を、50%エタノール中で、50℃加温下、5時間抽出した後、濾過し、濾液の溶媒を留去した濃縮物を使用した。

「試験方法及び結果：UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果」

- 10 ヒト皮膚の表皮を0.5%トリプシン処理して得られるランゲルハンス細胞にUVA (5 J/cm^2 、BLBランプ) を照射した後、RPMI 1640 / 10% FBS で、37℃で24時間、CO₂インキュベーター内で培養した。培養後、FITC標識した抗MHCクラスII抗体 (ファーマゼン製) とPE標識した抗ICAM-1抗体 (ファーマゼン製) で処理して
- 15 フローサイトメーター (XL: Epi x 社) で 3×10^4 個の細胞について解析し、MHCクラスII抗原を発現しているランゲルハンス細胞のICAM-1発現強度を測定した。この結果を第3図に示す。第3図の縦軸はICAM-1発現率(%)、横軸はシナノキ抽出物添加の有無(終濃度：重量%)を示している。第3図から、シナノキ抽出物を添加しすると、UVAによるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制作用が明らかに防御されていることが分かる。
- 20

以下に、シナノキ抽出物を免疫賦活作用剤若しくは免疫機能低下防止・改善剤として利用した実施例を示す。

「実施例1 クリーム」

- 25 (処方)

ステアリン酸

5.0 重量%

	ステアリルアルコール	4 . 0
	イソプロピルミリステート	1 8 . 0
	グリセリンモノステアリン酸エステル	3 . 0
	プロピレングリコール	1 0 . 0
5	シナノキ抽出物	0 . 0 1
	パラアミノ安息香酸	0 . 5
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5 . 0
	苛性カリ	0 . 2
	防腐剤	適量
10	香料	適量
	イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとシナノキ抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融
 15 解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わ
 ってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキ
 サーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例2 クリーム」

(処方)

20	ステアリン酸	2 . 0	重量%
	ステアリルアルコール	7 . 0	
	水添ラノリン	2 . 0	
	スクワラン	5 . 0	
	2-オクチルドデシルアルコール	6 . 0	
25	ポリオキシエチレン(25モル)		
	セチルアルコールエーテル	3 . 0	

	グリセリンモノステアリン酸エステル	2 . 0
	プロピレングリコール	5 . 0
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	10 . 0
	シナノキ抽出物	0 . 05
5	エチルパラベン	0 . 3
	香料	適量
	イオン交換水	残余

(製法)

- イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ
- 10 (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0023】

「実施例3 クリーム」

15	(処方)	
	固形パラフィン	5 . 0 重量%
	ミツロウ	10 . 0
	ワセリン	15 . 0
	流動パラフィン	41 . 0
20	グリセリンモノステアリン酸エステル	2 . 0
	ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン	
	モノラウリン酸エステル	2 . 0
	石けん粉末	0 . 1
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	1 . 0
25	硼砂	0 . 2
	シナノキ抽出物	0 . 05

アスコルビン酸	2. 0
エチルパラベン	0. 3
香料	適量
イオン交換水	残余

5 (製法)

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

10 「実施例4 乳液」

(処方)

ステアリン酸	2. 5	重量%
セチルアルコール	1. 5	
ワセリン	5. 0	
流動パラフィン	10. 0	
ポリオキシエチレン (10 モル)		
モノオレイン酸エステル	2. 0	
ポリエチレングリコール 1500	3. 0	
トリエタノールアミン	1. 0	
カルボキシビニルポリマー	0. 05	
(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)		
シナノキ抽出物	0. 01	
パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1. 0	
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01	
アルブチン	3. 5	
エチルパラベン	0. 3	

香料

適量

イオン交換水

残余

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。

- 5 残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1500 とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して 70℃ に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら 30℃ まで冷却する。

10 「実施例 5 乳液」

(処方)

	マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
	密ロウ	2.0	
	ラノリン	20.0	
15	流動パラフィン	10.0	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3.0	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5.0	
	スクワラン	5.0	
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
20	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン		
	モノオレイン酸エステル	1.0	
	プロピレングリコール	7.0	
	シナノキ抽出物	10.0	
	アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.0	
25	エチルパラベン	0.3	
	香料		適量

イオン交換水

残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して 70℃ に保つ (水相)。他の成分を混合し、加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。油 5 相をかき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかき混ぜながら 30℃ まで冷却する。

「実施例 6 ゼリー」

(処方)

	95%エチルアルコール	10.0	重量%
10	ジプロピレングリコール	15.0	
	ポリオキシエチレン (50 モル) オレイル アルコールエーテル	2.0	
	カルボキシビニルポリマー	1.0	
	(商品名: カーボポール 940, B.F. Goodrich Chemical company)		
15	苛性ソーダ	0.15	
	L-アルギニン	0.1	
	パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0.1	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	0.5	
	酸化チタン	5.0	
20	シナノキ抽出物	7.0	
	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン スルホン酸ナトリウム	0.05	
	エチレンジアミンテトラアセテート・ 3 ナトリウム・2 水	0.05	
25	メチルパラベン	0.2	
	香料	適量	

イオン交換水

残余

(製法)

イオン交換水にカーボポール 940 を均一に溶解し、一方、95%エタノールにシナノキ抽出物、ポリオキシエチレン (50 モル) オレイル
5 アルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

「実施例 7 美容液」

(処方)

(A 相)

10	エチルアルコール (95%)	10.0	重量%
----	----------------	------	-----

	ポリオキシエチレン (20 モル)		
--	-------------------	--	--

	オクチルドデカノール	1.0
--	------------	-----

	パントテニールエチルエーテル	0.1
--	----------------	-----

	シナノキ抽出物	1.5
--	---------	-----

15	メチルパラベン	0.15
----	---------	------

(B 相)

	水酸化カリウム	0.1
--	---------	-----

(C 相)

	グリセリン	5.0
--	-------	-----

20	ジプロピレングリコール	10.0
----	-------------	------

	カルボキシビニルポリマー	0.2
--	--------------	-----

(商品名：カーボポール 940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水

残余

(製法)

25 A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 相を加えて可溶化する。

次いで B 相を加えたのち容器に充填を行う。

「実施例 8 パック」

(処方)

(A 相)

	ジプロピレングリコール	5 . 0	重量 %
5	ポリオキシエチレン (60 モル) 硬化ヒマシ油	5 . 0	

(B 相)

	シナノキ抽出物	0 . 0 1	
	オリーブ油	5 . 0	
	酢酸トコフェロール	0 . 2	
10	エチルパラベン	0 . 2	
	香料	0 . 2	

(C 相)

	ポリビニルアルコール	1 3 . 0	
	(ケン化度 90、重合度 2, 000)		
15	エタノール	7 . 0	
	精製水	残余	

(製法)

A 相、B 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、A 相に B 相を加えて可溶化する。次いでこれを C 相に加えたのち容器に充填を行う。

20 「実施例 9 固形ファンデーション」

(処方)

	タルク	4 3 . 1	重量 %
	カオリン	1 5 . 0	
	セリサイト	1 0 . 0	
25	亜鉛華	7 . 0	
	二酸化チタン	3 . 8	

	黄色酸化鉄	2 . 9
	黒色酸化鉄	0 . 2
	スクワラン	8 . 0
	イソステアリン酸	4 . 0
5	モノオレイン酸 P O E ソルビタン	3 . 0
	オクタン酸イソセチル	2 . 0
	シナノキ抽出物	1 . 0
	防腐剤	適量
	香料	適量

10 (製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、シナノキ抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

「実施例 10 乳化型ファンデーション（クリームタイプ）」

15 (処方)

(粉体部)

	二酸化チタン	10 . 3	重量%
	セリサイト	5 . 4	
	カオリン	3 . 0	
20	黄色酸化鉄	0 . 8	
	ベンガラ	0 . 3	
	黒色酸化鉄	0 . 2	

(油相)

	デカメチルシクロペンタシロキサン	11 . 5
25	流動パラフィン	4 . 5
	ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4 . 0

(水相)

精製水	50.0
1, 3-ブチレングルコール	4.5
シナノキ抽出物	1.5
5 アスコルビン酸グルコシド	1.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法)

- 10 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

[4] 請求の範囲 9 ~ 10 の発明の実施例

- 15 チョウジ抽出物の免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能低下改善・防止作用を、UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果から検討した。

「チョウジ抽出物」

- 以下の実施例に用いたチョウジ抽出物は、チョウジ (*Syzygium aromaticum* Merrill et Perry) のつぼみの乾燥物を、50%エタノール中で、50℃加温下、5時間抽出した後、濾過し、濾液の溶媒を留去した濃縮物を使用した。

「試験方法及び結果：UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果」

- 25 ヒト皮膚の表皮を0.5%トリプシン処理して得られるランゲルハンス細胞にUVA (5 J/cm²、BLBランプ) を照射した後、RPMI 1640

／10% FBS で、37℃で24時間、CO₂インキュベーター内で培養した。培養後、FITC 標識した抗MHCクラスII抗体（ファーマゼン製）とPE 標識した抗ICAM-1抗体（ファーマゼン製）で処理してフローサイトメーター（XL：Epix社）で3×10⁴個の細胞について解析し、MHCクラスII抗原を発現しているランゲルハンス細胞のICAM-1発現強度を測定した。この結果を第4図に示す。第4図の縦軸はICAM-1発現率（%）、横軸はチョウジ抽出物添加の有無（終濃度：重量%）を示している。第4図から、チョウジ抽出物を添加すると、UVAによるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1（ICAM-1）発現抑制作用が明らかに防御されていることが分かる。

以下に、チョウジ抽出物を免疫賦活作用剤若しくは免疫機能低下防止・改善剤として利用した実施例を示す。

「実施例1 クリーム」

（処方）

15	ステアリン酸	5.0	重量%
	ステアリルアルコール	4.0	
	イソプロピルミリステート	18.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
	プロピレングリコール	10.0	
20	チョウジ抽出物	0.01	
	パラアミノ安息香酸	0.5	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5.0	
	苛性カリ	0.2	
	防腐剤	適量	
25	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとチョウジ抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わ

5 ってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例2 クリーム」

(処方)

	ステアリン酸	2.0	重量%
10	ステアリルアルコール	7.0	
	水添ラノリン	2.0	
	スクワラン	5.0	
	2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
	ポリオキシエチレン(25モル)		
15	セチルアルコールエーテル	3.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
	プロピレングリコール	5.0	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	10.0	
	チョウジ抽出物	0.05	
20	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ

25 (水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よく

かきませながら 30℃まで冷却する。

「実施例 3 クリーム」

(処方)

	固形パラフィン	5.0	重量%
5	ミツロウ	10.0	
	ワセリン	15.0	
	流動パラフィン	41.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
	ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン		
10	モノラウリン酸エステル	2.0	
	石けん粉末	0.1	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	1.0	
	硼砂	0.2	
	チョウジ抽出物	0.05	
15	アスコルビン酸	2.0	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

- 20 イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して 70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきませながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきませながら 30℃まで冷却する。

「実施例 4 乳液」

25 (処方)

	ステアリン酸	2.5	重量%
--	--------	-----	-----

	セチルアルコール	1 . 5	
	ワセリン	5 . 0	
	流動パラフィン	1 0 . 0	
	ポリオキシエチレン (1 0 モル)		
5	モノオレイン酸エステル	2 . 0	
	ポリエチレングリコール 1 5 0 0	3 . 0	
	トリエタノールアミン	1 . 0	
	カルボキシビニルポリマー	0 . 0 5	
	(商品名 : カーボポール 941, B.F. Goodrich Chemical company)		
10	チョウジ抽出物	0 . 0 1	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1 . 0	
	アルブチン	3 . 5	
	エチルパラベン	0 . 3	
	香料	適量	
15	イオン交換水	残余	
	(製法)		
	少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。		
	残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1 5 0 0 とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して 7 0 °C に保つ (水相)。他の成分を混合		
20	し加熱融解して 7 0 °C に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら		
	3 0 °C まで冷却する。		
	「実施例 5 乳液」		
	(処方)		
25	マイクロクリスタリンワックス	1 . 0	重量%
	グルタチオン	1 . 0	

	密ロウ	2 . 0
	ラノリン	2 0 . 0
	流動パラフィン	1 0 . 0
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3 . 0
5	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5 . 0
	スクワラン	5 . 0
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4 . 0
	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン	
	モノオレイン酸エステル	1 . 0
10	プロピレングリコール	7 . 0
	チョウジ抽出物	1 0 . 0
	アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3 . 0
	エチルパラベン	0 . 3
	香料	適量
15	イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳
 20 化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例6 ゼリー」

(処方)

	95%エチルアルコール	1 0 . 0	重量%
	ジプロピレングリコール	1 5 . 0	
25	ポリオキシエチレン (50 モル) オレイル		
	アルコールエーテル	2 . 0	

	カルボキシビニルポリマー	1. 0
	(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)	
	苛性ソーダ	0. 1 5
	L-アルギニン	0. 1
5	パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0. 1
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	0. 5
	酸化チタン	5. 0
	チョウジ抽出物	7. 0
	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
10	スルホン酸ナトリウム	0. 0 5
	エチレンジアミンテトラアセテート・	
	3ナトリウム・2水	0. 0 5
	メチルパラベン	0. 2
	香料	適量
15	イオン交換水	残余
	(製法)	
	イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにチョウジ抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分	
20	を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。	
	「実施例7 美容液」	
	(処方)	
	(A相)	
	エチルアルコール(95%)	10. 0 重量%
25	ポリオキシエチレン(20モル)	
	オクチルドデカノール	1. 0

	パントテニールエチルエーテル	0 . 1	
	チョウジ抽出物	1 . 5	
	メチルパラベン	0 . 1 5	
	(B 相)		
5	水酸化カリウム	0 . 1	
	(C 相)		
	グリセリン	5 . 0	
	ジプロピレングリコール	1 0 . 0	
	カルボキシビニルポリマー	0 . 2	
10	(商品名 : カーボポール 940 , B.F.Goodrich Chemical company)		
	精製水	残余	
	(製法)		
	A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 相を加えて可溶化する。		
	次いで B 相を加えたのち容器に充填を行う。		
15	「実施例 8 パック」		
	(処方)		
	(A 相)		
	ジプロピレングリコール	5 . 0	重量 %
	ポリオキシエチレン (6 0 モル) 硬化ヒマシ油	5 . 0	
20	(B 相)		
	チョウジ抽出物	0 . 0 1	
	オリーブ油	5 . 0	
	酢酸トコフェロール	0 . 2	
	エチルパラベン	0 . 2	
25	香料	0 . 2	
	(C 相)		

ポリビニルアルコール 13.0

(ケン化度90、重合度2,000)

エタノール 7.0

精製水 残余

5 (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち容器に充填を行う。

「実施例9 固形ファンデーション」

(処方)

10	タルク	43.1	重量%
	カオリン	15.0	
	セリサイト	10.0	
	亜鉛華	7.0	
	二酸化チタン	3.8	
15	黄色酸化鉄	2.9	
	黒色酸化鉄	0.2	
	スクワラン	8.0	
	イソステアリン酸	4.0	
	モノオレイン酸POEソルビタン	3.0	
20	オクタン酸イソセチル	2.0	
	チョウジ抽出物	1.0	
	防腐剤	適量	
	香料	適量	

(製法)

- 25 タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、チョウジ抽出物、防腐剤、

香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

「実施例 10 乳化型ファンデーション（クリームタイプ）」

（処方）

（粉体部）

5	二酸化チタン	10.3	重量%
	セリサイト	5.4	
	カオリン	3.0	
	黄色酸化鉄	0.8	
	ベンガラ	0.3	
10	黒色酸化鉄	0.2	

（油相）

	デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
	流動パラフィン	4.5
	ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0

15 （水相）

	精製水	50.0
	1, 3-ブチレングルコール	4.5
	チョウジ抽出物	1.5
	アスコルビン酸グルコシド	1.0

20	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
	防腐剤	適量
	香料	適量

（製法）

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー

25 処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

[5] 請求の範囲 1 1 ~ 1 2 の発明の実施例

ゲンノショウコ抽出物の免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能低下改善・防止作用を、UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間

5 接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果から検討した。

「ゲンノショウコ抽出物」

以下の実施例に用いたゲンノショウコ抽出物は、ゲンノショウコ (*Geranium thunbergii* Siebold et Zuccarini) の地上部の細切物を、50%エタノール中で、50℃加温下、5時間抽出した後、濾過し、濾液の溶媒を留去
10 した濃縮物を使用した。

「試験方法及び結果：UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果」

ヒト皮膚の表皮を0.5%トリプシン処理して得られるランゲルハンス細胞にUVA (5 J/cm^2 、BLBランプ) を照射した後、RPMI 1640
15 / 10% FBSで、37℃で24時間、CO₂インキュベーター内で培養した。培養後、FITC標識した抗MHCクラスII抗体 (ファーマゼン製) とPE標識した抗ICAM-1抗体 (ファーマゼン製) で処理してフローサイトメーター (XL: Epix社) で 3×10^4 個の細胞について解析し、MHCクラスII抗原を発現しているランゲルハンス細胞のICAM
20 -1 発現強度を測定した。この結果を第5図に示す。第5図の縦軸はICAM-1 発現率 (%)、横軸はゲンノショウコ抽出物添加の有無 (終濃度：重量%) を示している。第5図から、ゲンノショウコ抽出物を添加すると、UVAによるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制作用が明らかに防御されていることが分かる。

25 以下に、ゲンノショウコ抽出物を免疫賦活作用剤若しくは免疫機能低下防止・改善剤として利用した実施例を示す。

「実施例 1 クリーム」

(処方)

	ステアリン酸	5.0	重量%
	ステアリルアルコール	4.0	
5	イソプロピルミリステート	18.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
	プロピレングリコール	10.0	
	ゲンノショウコ抽出物	0.01	
	パラアミノ安息香酸	0.5	
10	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5.0	
	苛性カリ	0.2	
	防腐剤	適量	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

15 (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとゲンノショウコ抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例 2 クリーム」

(処方)

	ステアリン酸	2.0	重量%
	ステアリルアルコール	7.0	
25	水添ラノリン	2.0	
	スクワラン	5.0	

	2-オクチルドデシルアルコール	6.0
	ポリオキシエチレン (25 モル)	
	セチルアルコールエーテル	3.0
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
5	プロピレングリコール	5.0
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	10.0
	ゲンノショウコ抽出物	0.05
	エチルパラベン	0.3
	香料	適量
10	イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よく

15 かきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例3 クリーム」

(処方)

	固形パラフィン	5.0	重量%
	ミツロウ	10.0	
20	ワセリン	15.0	
	流動パラフィン	41.0	
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン		
	モノラウリン酸エステル	2.0	
25	石けん粉末	0.1	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	1.0	

	硼砂	0 . 2
	ゲンノショウコ抽出物	0 . 0 5
	アスコルビン酸	2 . 0
	エチルパラベン	0 . 3
5	香料	適量
	イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相
 10 に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例4 乳液」

(処方)

	ステアリン酸	2 . 5	重量%
15	セチルアルコール	1 . 5	
	ワセリン	5 . 0	
	流動パラフィン	1 0 . 0	
	ポリオキシエチレン (10モル)		
	モノオレイン酸エステル	2 . 0	
20	ポリエチレングリコール1500	3 . 0	
	トリエタノールアミン	1 . 0	
	カルボキシビニルポリマー	0 . 0 5	
	(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)		
	ゲンノショウコ抽出物	0 . 0 1	
25	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1 . 0	
	亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1	

アルブチン	3 . 5
エチルパラベン	0 . 3
香料	適量
イオン交換水	残余

5 (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。
 残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1 5 0 0 とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して 7 0 °C に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 7 0 °C に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら 3 0 °C まで冷却する。

「実施例 5 乳液」

(処方)

	マイクロクリスタリンワックス	1 . 0	重量%
15	グルタチオン	1 . 0	
	密ロウ	2 . 0	
	ラノリン	2 0 . 0	
	流動パラフィン	1 0 . 0	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3 . 0	
20	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5 . 0	
	スクワラン	5 . 0	
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4 . 0	
	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン		
	モノオレイン酸エステル	1 . 0	
25	プロピレングリコール	7 . 0	
	ゲンノショウコ抽出物	1 0 . 0	

アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3. 0
エチルパラベン	0. 3
香料	適量
イオン交換水	残余

5 (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ（油相）。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

10 「実施例6 ゼリー」

(処方)

95%エチルアルコール	10. 0	重量%
ジプロピレングリコール	15. 0	
ポリオキシエチレン（50モル）オレイル		

15	アルコールエーテル	2. 0
----	-----------	------

	カルボキシビニルポリマー	1. 0
--	--------------	------

(商品名：カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

	苛性ソーダ	0. 15
--	-------	-------

	L-アルギニン	0. 1
--	---------	------

20	パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0. 1
----	------------------	------

	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	0. 5
--	--------------------	------

	酸化チタン	5. 0
--	-------	------

	ゲンノショウコ抽出物	7. 0
--	------------	------

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン

25	スルホン酸ナトリウム	0. 05
----	------------	-------

エチレンジアミンテトラアセテート・

	3 ナトリウム・2 水	0 . 0 5	
	メチルパラベン	0 . 2	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	
5	(製法)		
	イオン交換水にカーボポール 9 4 0 を均一に溶解し、一方、9 5 % エタノールにゲンノショウコ抽出物、ポリオキシエチレン (5 0 モル) オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。		
10	「実施例 7 美容液」		
	(処方)		
	(A 相)		
	エチルアルコール (95%)	1 0 . 0	重量%
	ポリオキシエチレン (2 0 モル)		
15	オクチルドデカノール	1 . 0	
	パントテニールエチルエーテル	0 . 1	
	ゲンノショウコ抽出物	1 . 5	
	メチルパラベン	0 . 1 5	
	(B 相)		
20	水酸化カリウム	0 . 1	
	(C 相)		
	グリセリン	5 . 0	
	ジプロピレングリコール	1 0 . 0	
	カルボキシビニルポリマー	0 . 2	
25	(商品名：カーボポール 940, B.F. Goodrich Chemical company)		
	精製水	残余	

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。
次いでB相を加えたのち容器に充填を行う。

「実施例8 パック」

5 (処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5 . 0	重量%
-------------	-------	-----

ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	5 . 0	
-------------------------	-------	--

(B相)

10 ゲンノショウコ抽出物	0 . 0 1	
---------------	---------	--

オリーブ油	5 . 0	
-------	-------	--

酢酸トコフェロール	0 . 2	
-----------	-------	--

エチルパラベン	0 . 2	
---------	-------	--

香料	0 . 2	
----	-------	--

15 (C相)

ポリビニルアルコール	1 3 . 0	
------------	---------	--

(ケン化度90、重合度2, 0.00)

エタノール	7 . 0	
-------	-------	--

精製水	残余	
-----	----	--

20 (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち容器に充填を行う。

「実施例9 固形ファンデーション」

(処方)

25 タルク	4 3 . 1	重量%
--------	---------	-----

カオリン	1 5 . 0	
------	---------	--

	セリサイト	10.0
	亜鉛華	7.0
	二酸化チタン	3.8
	黄色酸化鉄	2.9
5	黒色酸化鉄	0.2
	スクワラン	8.0
	イソステアリン酸	4.0
	モノオレイン酸 P O E ソルビタン	3.0
	オクタン酸イソセチル	2.0
10	ゲンノショウコ抽出物	1.0
	防腐剤	適量
	香料	適量

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、ゲンノショウコ抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

「実施例 10 乳化型ファンデーション (クリームタイプ)」

(処方)

(粉体部)

20	二酸化チタン	10.3	重量%
	セリサイト	5.4	
	カオリン	3.0	
	黄色酸化鉄	0.8	
	ベンガラ	0.3	
25	黒色酸化鉄	0.2	

(油相)

	デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
	流動パラフィン	4.5
	ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
	(水相)	
5	精製水	50.0
	1, 3-ブチレングルコール	4.5
	ゲンノショウコ抽出物	1.5
	アスコルビン酸グルコシド	1.0
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
10	防腐剤	適量
	香料	適量
	(製法)	

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

[6] 請求の範囲 13～14 の発明の実施例

ローズマリー抽出物の免疫賦活作用及び紫外線による免疫機能低下改善・防止作用を、UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果から検討した。

「ローズマリー抽出物」

以下の実施例に用いたローズマリー抽出物は、マンネンロウの花の細切物を、50%エタノール中で、50℃加温下、5時間抽出した後、濾過し、濾液の溶媒を留去した濃縮物を使用した。

25 「試験方法及び結果：UV照射によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御効果

ヒト皮膚の表皮を 0.5%トリプシン処理して得られるランゲルハンス細胞に UVA (5 J/cm^2 、BLB ランプ) を照射した後、RPMI 1640 / 10% FBS で、37℃で 24 時間、CO₂ インキュベーター内で培養した。培養後、FITC 標識した抗 MHC クラス II 抗体 (ファーマゼン 5 製) と PE 標識した抗 ICAM-1 抗体 (ファーマゼン製) で処理してフローサイトメーター (XL: EpiX 社) で 3×10^4 個の細胞について解析し、MHC クラス II 抗原を発現しているランゲルハンス細胞の ICAM-1 発現強度を測定した。この結果を第 6 図に示す。第 6 図の縦軸は ICAM-1 発現率 (%)、横軸はローズマリー抽出物添加の有無 (終濃度: 重量 %) を示している。第 6 図から、ローズマリー抽出物を添加すると、UVA によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制作用が明らかに防御されていることが分かる。

以下に、ローズマリー抽出物を免疫賦活作用剤若しくは免疫機能低下防止・改善剤として利用した実施例を示す。

15 「実施例 1 クリーム」

(処方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリステート	18.0	
20 グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
ローズマリー抽出物	0.01	
パラアミノ安息香酸	0.5	
2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5.0	
25 苛性カリ	0.2	
防腐剤	適量	

香料

適量

イオン交換水

残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとローズマリー抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例2 クリーム」

10 (処方)

ステアリン酸 2.0 重量%

ステアリルアルコール 7.0

水添ラノリン 2.0

スクワラン 5.0

15 2-オクチルドデシルアルコール 6.0

ポリオキシエチレン(25モル)

セチルアルコールエーテル 3.0

グリセリンモノステアリン酸エステル 2.0

プロピレングリコール 5.0

20 2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸 10.0

ローズマリー抽出物 0.05

エチルパラベン 0.3

香料 適量

イオン交換水 残余

25 (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ

(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例3 クリーム」

5 (処方)

	固形パラフィン	5.0	重量%
	ミツロウ	10.0	
	ワセリン	15.0	
	流動パラフィン	41.0	
10	グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
	ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン		
	モノラウリン酸エステル	2.0	
	石けん粉末	0.1	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	1.0	
15	硼砂	0.2	
	ローズマリー抽出物	0.05	
	アスコルビン酸	2.0	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
20	イオン交換水	残余	
	(製法)		

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例4 乳液」

(処方)

	ステアリン酸	2.5	重量%
	セチルアルコール	1.5	
	ワセリン	5.0	
5	流動パラフィン	10.0	
	ポリオキシエチレン (10モル)		
	モノオレイン酸エステル	2.0	
	ポリエチレングリコール 1500	3.0	
	トリエタノールアミン	1.0	
10	カルボキシビニルポリマー	0.05	
	(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)		
	ローズマリー抽出物	0.01	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1.0	
	亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
15	アルブチン	3.5	
	エチルパラベン	0.3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

- 20 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A相)。
 残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1500 とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して 70℃ に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかき混ぜながら
 25 30℃ まで冷却する。

「実施例 5 乳液」

(処方)

	マイクロクリスタリンワックス	1. 0	重量%
	グルタチオン	1. 0	
	密ロウ	2. 0	
5	ラノリン	20. 0	
	流動パラフィン	10. 0	
	パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3. 0	
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	5. 0	
	スクワラン	5. 0	
10	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4. 0	
	ポリオキシエチレン (20 モル) ソルビタン		
	モノオレイン酸エステル	1. 0	
	プロピレングリコール	7. 0	
	ローズマリー抽出物	10. 0	
15	アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3. 0	
	エチルパラベン	0. 3	
	香料	適量	
	イオン交換水	残余	

(製法)

- 20 イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

「実施例6 ゼリー」

25 (処方)

	95%エチルアルコール	10. 0	重量%
--	-------------	-------	-----

	ジプロピレングリコール	15.0
	ポリオキシエチレン(50モル)オレイル	
	アルコールエーテル	2.0
	カルボキシビニルポリマー	1.0
5	(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)	
	苛性ソーダ	0.15
	L-アルギニン	0.1
	パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0.1
	2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	0.5
10	酸化チタン	5.0
	ローズマリー抽出物	7.0
	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
	スルホン酸ナトリウム	0.05
	エチレンジアミンテトラアセテート・	
15	3ナトリウム・2水	0.05
	メチルパラベン	0.2
	香料	適量
	イオン交換水	残余
	(製法)	
20	イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにローズマリー抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。	
	「実施例7 美容液」	
25	(処方)	
	(A相)	

	エチルアルコール (95%)	100	重量%
	ポリオキシエチレン (20 モル)		
	オクチルドデカノール	1.0	
	パントテニールエチルエーテル	0.1	
5	ローズマリー抽出物	1.5	
	メチルパラベン	0.15	
	(B 相)		
	水酸化カリウム	0.1	
	(C 相)		
10	グリセリン	5.0	
	ジプロピレングリコール	10.0	
	カルボキシビニルポリマー	0.2	
	(商品名: カーボポール 940, B.F. Goodrich Chemical company)		
	精製水	残余	
15	(製法)		
	A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 相を加えて可溶化する。		
	次いで B 相を加えたのち容器に充填を行う。		
	「実施例 8 パック」		
	(処方)		
20	(A 相)		
	ジプロピレングリコール	5.0	重量%
	ポリオキシエチレン (60 モル) 硬化ヒマシ油	5.0	
	(B 相)		
	ローズマリー抽出物	0.01	
25	オリーブ油	5.0	
	酢酸トコフェロール	0.2	

	エチルパラベン	0 . 2
	香料	0 . 2
	(C相)	
	ポリビニルアルコール	1 3 . 0
5	(ケン化度 9 0、重合度 2, 0 0 0)	
	エタノール	7 . 0
	精製水	残余
	(製法)	

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶
 10 化する。次いでこれをC相に加えたのち容器に充填を行う。

「実施例 9 固形ファンデーション」

	(処方)	
	タルク	4 3 . 1 重量%
	カオリン	1 5 . 0
15	セリサイト	1 0 . 0
	亜鉛華	7 . 0
	二酸化チタン	3 . 8
	黄色酸化鉄	2 . 9
	黒色酸化鉄	0 . 2
20	スクワラン	8 . 0
	イソステアリン酸	4 . 0
	モノオレイン酸 P O E ソルビタン	3 . 0
	オクタン酸イソセチル	2 . 0
	ローズマリー抽出物	1 . 0
25	防腐剤	適量
	香料	適量

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、ローズマリー抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

5 「実施例 10 乳化型ファンデーション（クリームタイプ）」

(処方)

(粉体部)

	二酸化チタン	10.3	重量%
	セリサイト	5.4	
10	カオリン	3.0	
	黄色酸化鉄	0.8	
	ベンガラ	0.3	
	黒色酸化鉄	0.2	

(油相)

15	デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
	流動パラフィン	4.5
	ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0

(水相)

	精製水	50.0
20	1, 3-ブチレングルコール	4.5
	ローズマリー抽出物	1.5
	アスコルビン酸グルコシド	1.0
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
	防腐剤	適量
25	香料	適量

(製法)

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

5 産業上の利用可能性

以上のように、外用により紫外線による皮膚免疫機能低下を防止する優れた皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能改善・防止剤を提供することができる。

10

15

20

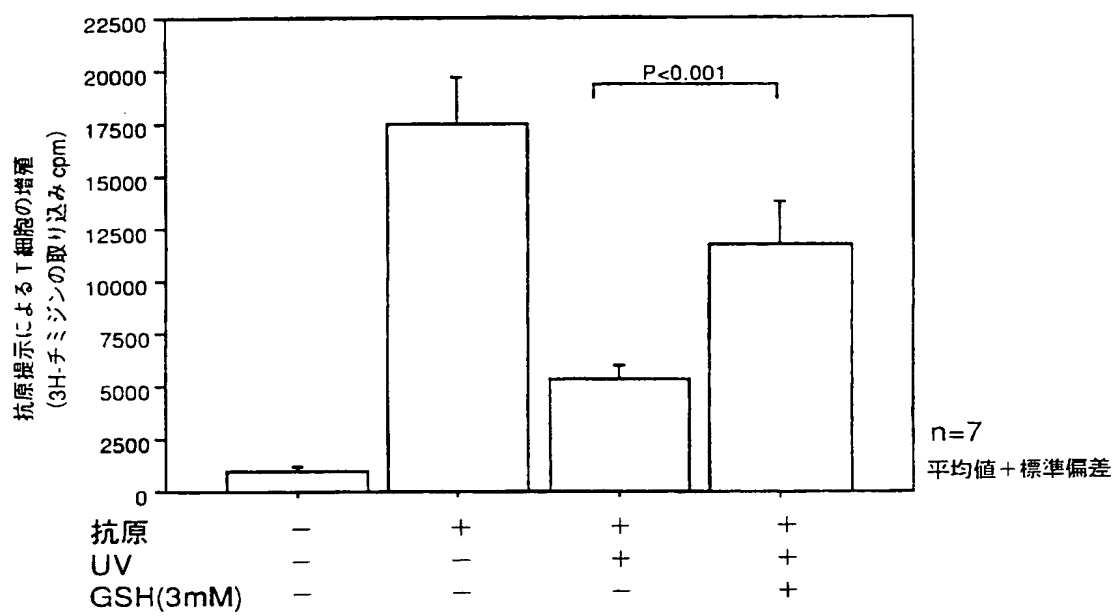
25

請 求 の 範 囲

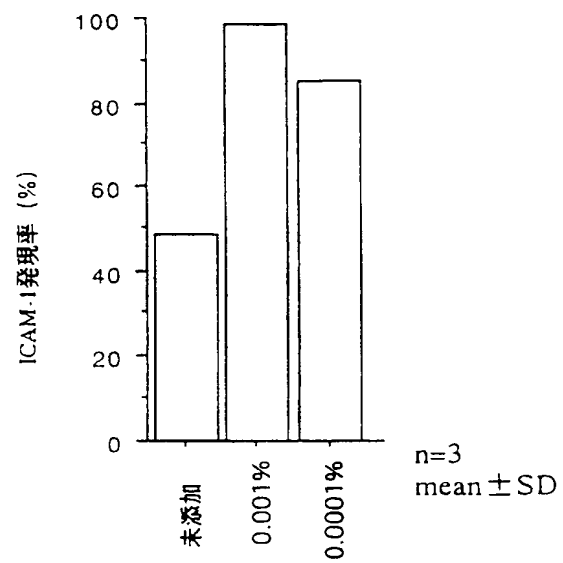
1. グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤。
- 5 2. グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤。
3. グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活外用剤。
4. グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下
- 10 改善・防止外用剤。
5. オウゴン抽出物を含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤。
6. オウゴン抽出物を含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤。
- 15 7. シナノキ抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤。
8. シナノキ抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・防止剤。
9. チョウジ抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤。
10. チョウジ抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・
- 20 防止剤。
11. ゲンノショウコ抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤。
12. ゲンノショウコ抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・防止剤。
13. ローズマリー抽出物を含有することを特徴とする免疫賦活剤。
- 25 14. ローズマリー抽出物を含有することを特徴とする免疫機能低下改善・防止剤。

1/6

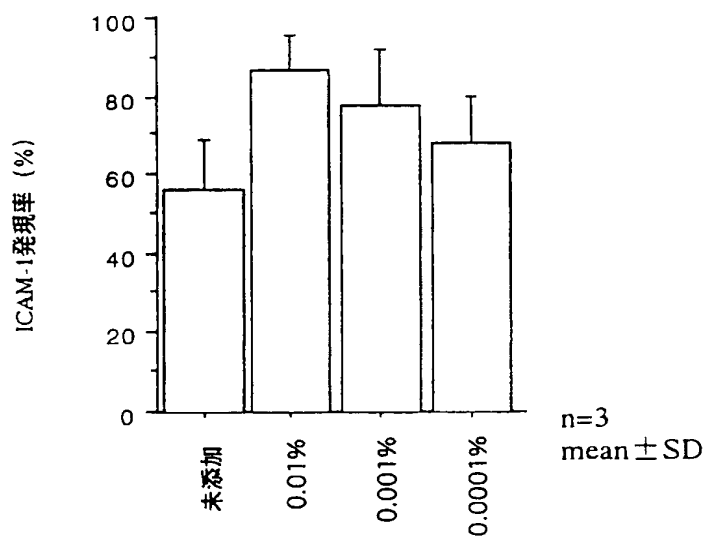
第 1 図



2/6
第 2 図

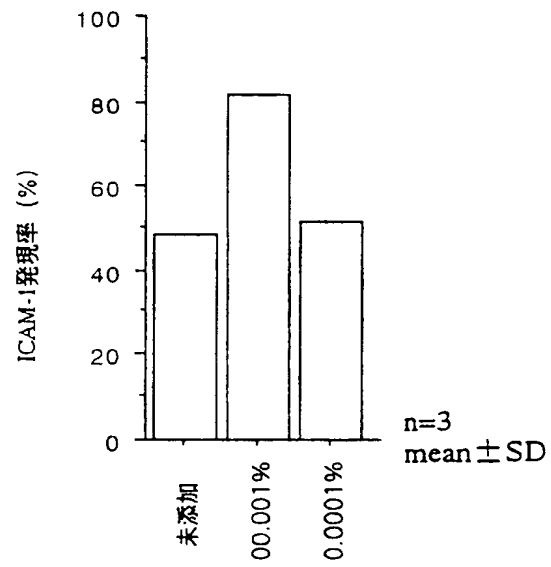


3/6
第 3 図

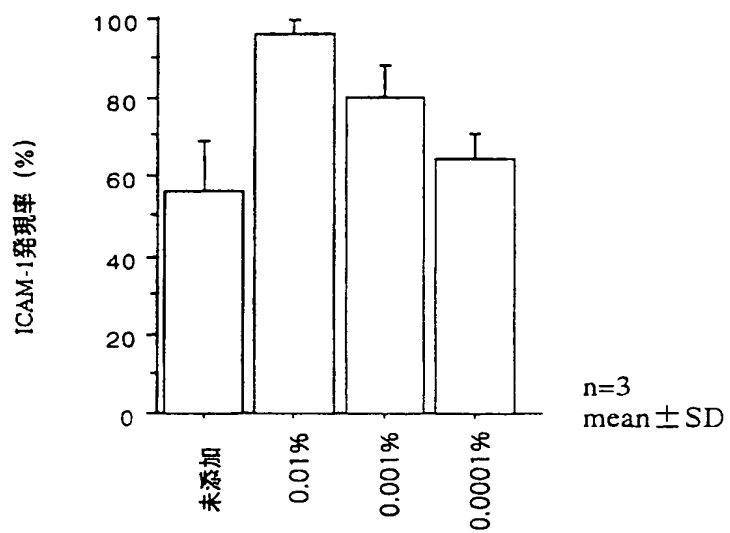


4/6

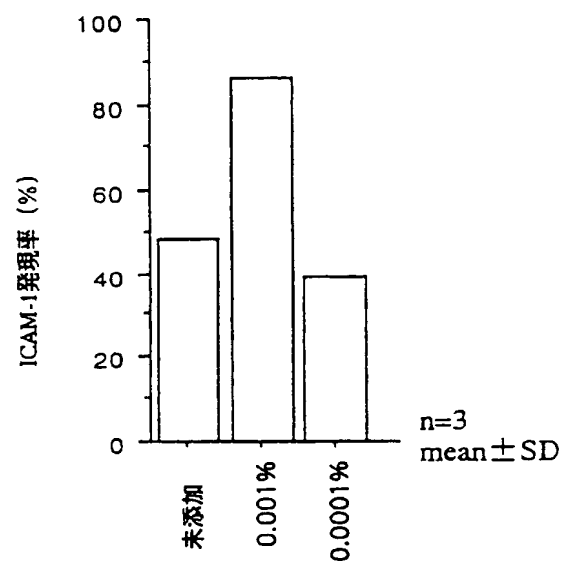
第 4 図



5/6
第 5 図



6/6
第 6 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K38/06, A61K7/00, A61K7/48, A61K35/78		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ A61K38/06, A61K7/00, A61K7/48		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 97/21444, A1 (Balazovsky Mark BORISOVICH), June 19, 1997 (19. 06. 97) (Family: none)	1-4
A	JP, 7-48241, A (L'Oreal), February 21, 1995 (21. 02. 95), Full text ; particularly column 2, lines 34, 35 & EP, 623342, A1 & FR, 2704754, A1 & CA, 2122969, A & US, 5516507, A	1-4
X	Chemical Abstracts, Vol. 82 (1975) Abstract No. 51359, Kahn GUINTER, Ultraviolet light protection by several new compounds, Arch. Dermatol., Vol. 109, No. 4 (1974) p.510-517	3, 4
A	JP, 5-238925, A (Yakult Honsha Co., Ltd.), September 17, 1993 (17. 09. 93) (Family: none)	5, 6
X	Chemical Abstracts, Vol. 109 (1988) Abstract No. 204576 (Yakovlev, A.I., Study of mechanisms of the immunostimulating effects of some plant, Vol. 51, No. 5 (1988) p.68-72)	7, 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search June 22, 1998 (22. 06. 98)	Date of mailing of the international search report June 30, 1998 (30. 06. 98)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01094

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Vol. 122 (1995) Abstract No. 151064 (Lee GYEONG-IM, Inhibitory effects of oriental herbal medicines on IL-8 induction in lipopolysaccharide-activated rat macrophages, Planta Med., Vol. 61, No. 1 (1995) p.26-30)	9, 10
X	Chemical Abstracts, Vol. 110 (1983) Abstract No. 63717	9, 10
X	WO, 96/5849, A1 (Mepat Ltd., Bahamas), February 29, 1996 (29. 02. 96) (Family: none)	11, 12
A	JP, 1-83022, A (Lion Corp.), March 28, 1989 (28. 03. 89) (Family: none)	13, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01094

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(Found inventions) Claims 1 to 4, Claims 5 and 6, Claims 7 and 8, Claims 9 and 10, Claims 11 and 12, and Claims 13 and 14. The six groups of found inventions all relate to "skin immune depression caused by ultraviolet light". Since, however, it is considered that there already exist drugs or cosmetics for treating diseases relating to "skin immune depression caused by ultraviolet light", this medicinal use cannot be considered to be the common major part as a novel problem. Although these six groups of inventions respectively pertain to drugs which contain as the active ingredients glutathione, an extract of scutellaria root, *Tiliaceae*, cloves, *Geranium thunbergii* and rosemary, these ingredients are not considered as having

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01094

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

anything in common, even when the description of the present invention is taken into consideration. Also, it is not considered that these ingredients have been usually recognized in the field of drugs or cosmetics as a group of substances achieving equivalent effects.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/01094

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K38/06, A61K7/00, A61K7/48, A61K35/78

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K38/06, A61K7/00, A61K7/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 97/21444, A1 (Balazovsky Mark BORISOVICH) 19. 6月. 1997 (19. 06. 97) (ファミリーなし)	1-4
A	JP, 7-48241, A (ロレアル) 21. 2月. 1995 (21. 02. 95) 全文、特に第2欄第34行目~35行目 & EP, 623342, A1 & FR, 2704754, A1 & CA, 2122969, A & US, 5516507, A	1-4
X	Chemical Abstracts, Vol. 82 (1975) 要約番号51359, Kahn GUINTER, Ultra	3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 06. 98

国際調査報告の発送日

30.06.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	violet light protection by several new compounds, Arch. Dermatol., Vol. 109, No. 4 (1974) P. 510-517	
A	JP, 5-238925, A (株式会社ヤクルト本社) 17. 9月. 1993 (17. 09. 93) (ファミリーなし)	5, 6
X	Chemical Abstracts, Vol. 109 (1988) 要約番号204576 (Yakovlev, A. I., Study of mechanisms of the immunostimulating effects of some plant, Vol. 51, No. 5 (1988) P. 68-72)	7, 8
X	Chemical Abstracts, Vol. 122 (1995) 要約番号151064 (Lee GYEONG-IM, Inhibitory effects of oriental herbal medicines on IL-8 induction in lipopolysaccharide-activated rat macrophages, Planta Med., Vol. 61, No. 1 (1995) P. 26-30)	9, 10
X	Chemical Abstracts, Vol. 110 (1983) 要約番号63717	9, 10
X	WO, 96/5849, A1 (Mepat Ltd., Bahamas) 29. 2月. 1996 (29. 02. 96) (ファミリーなし)	11, 12
A	JP, 1-83022, A (ライオン株式会社) 28. 3月. 1989 (28. 03. 89) (ファミリーなし)	13, 14

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(認定した発明) 請求項1～4、請求項5及び6、請求項7及び8、請求項9及び10、請求項11及び12、請求項13及び14：認定した六の発明は、すべて「紫外線皮膚免疫機能低下」にかかるものであるが、「紫外線皮膚免疫機能低下」にかかる疾病を治癒する医薬又は化粧品は従前から存在するものと認められ、この医薬用途を新規な課題として共通の主要部として認めることはできない。そして、上記六のそれぞれの発明は、グルタチオン、オウゴン抽出物、シナノキ抽出物、チョウジ抽出物、ゲンノショウコ抽出物及びローズマリー抽出物をそれぞれ有効成分として含有する医薬であるが、それらの成分に共通性があるものとは、本願明細書を参酌しても認められず、また、医薬、化粧品の分野で、それらの成分が、通常同等の効能を奏するものとして一群のものと認識されているものとも認められない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

